

Aus der Medizinischen Klinik der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
Direktor: Professor Dr. Voit

Klinische Funktionsprüfungen
des cardiopulmonalen Systems unter Einwirkung von
2-Äthylamino-3-phenylnorcamphan-hydrochlorid
als Stimulans

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von
Erich Lutz
aus Mainz

Mainz 1964



Aus der Medizinischen Klinik der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
Direktor: Professor Dr. Voit

Klinische Funktionsprüfungen
des cardiopulmonalen Systems unter Einwirkung von
2-Äthylamino-3-phenylnorcamphan-hydrochlorid
als Stimulans

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von
Erich Lutz
aus Mainz

Mainz 1964

Aus der Medizinischen Klinik der Kaiserlichen Universität Leipzig
Direktor: Professor Dr. Voit

Klinische Funktionsversuche
des cardipulmonalen Systems unter Einwirkung von
2-Athylamino-3-phenylmorpholin-hydrochlorid
als Stimulus

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät
der Kaiserlichen Universität Leipzig

Dekan: Professor Dr. med. Korting
Referent: Professor Dr. med. Knick
Korreferent: Professor Dr. med. Voit

Besonderen Dank schulde ich Herrn Professor
Dr. K n i c k , den Herren Privatdozenten
Dr. A b e l und Dr. W a g n e r , sowie
Herrn Dr. I m m e l für die bereitwillige
Unterstützung bei der Durchführung meiner
Arbeit.

I n h a l t

	Seite
A. Einleitung: Die Bedeutung psychisch stimulieren- der Mittel in der modernen Psycho- pharmakologie	1
B. Klinisch-experimentelle Untersuchungen	9
1. Pharmakologische Angaben über 2-Äthylamino-3- phenyl-norcamphan-hydrochlorid	9
2. Klinische Daten	9
a) Wirkung auf das Zentralnervensystem	12
I. Objektive Wirkung	12
II. Subjektive Wirkung	13
b) Kreislaufwirkung	14
c) Anwendungsgebiete	15
Nebenwirkungen	17
3. Eigene Untersuchungen	18
a) Methoden	18
Vorbemerkungen über die Funktionsanalyse von Herz und Kreislauf	18
Methodik der Ergospirometrie	19
Untersuchungsmethoden am Reaktionsgerät nach RIEFFERT	20
Klinische Prüfung und Selbstversuche	21
b) Versuchsgruppen	22
c) Ergebnisse	24
Ergebnisse der klinischen Prüfung	24
Selbstversuche mit 2-Äthylamino-3-phenyl- norcamphan-hydrochlorid	27
Ergebnisse der ergospirometrischen Unter- suchungen	28
d) Diskussion der klinisch-experimentellen Er- gebnisse	29
C. Zusammenfassung und Schlußfolgerung	31
D. Anhang: Tabellen und Schaubilder	32
Literatur	38

A) Einleitung:

Die Bedeutung psychisch stimulierender Mittel in der modernen Psychopharmakologie

Psychopharmaka - Wie schon der Name sagt, sind in diese Stoffgruppe Substanzen einzuordnen, bei denen eine selektive Wirkung auf die psychischen Funktionen zu verzeichnen ist. Um mit JANZ zu sprechen, ist die Entwicklung solcher Medikamente, mit deren Hilfe es zum ersten Mal in der Geschichte der Arzneimittelforschung und Therapie gelungen ist, "mit stofflichen Mitteln in das unstoffliche Gefüge des Seelischen" einzugreifen, als ein "Ereignis in der Geschichte der Heilkunde" zu bezeichnen. Die Entwicklung und Ausbreitung der psychotropen Substanzen läßt uns den geschichtlichen Wandel der ärztlichen Haltung verfolgen. Während in der hellenischen Heilkunde jedes Leiden als "von den Göttern verhängt" galt und dementsprechend auch die Medikamente als "Gottes Hände" bezeichnet wurden, sind heute die Medikamente ausschließlich Werkzeuge des Menschen, denen die seelischen Bereiche des Patienten nunmehr nach den gleichen Grundsätzen zur Verfügung stehen, wie die körperlichen (JANZ).

Die Begriffsprägung der Psychopharmaka geschah erst in neuester Zeit. Namentlich in den letzten 12-15 Jahren, seit der Entdeckung und Einführung des Phenothiazin-Derivates Chlorpromazin in die klinische Therapie, hat die Entwicklung und Auffindung pharmakologischer Substanzen mit fast ausschließlicher Wirkung auf das Zentralnervensystem durch intensive Forschungsarbeit einen ungeahnten Aufschwung erfahren. Eine sehr große Zahl solcher Medikamente ist seit dieser Zeit auf dem pharmazeutischen Markt erschienen. Erst in den letzten fünf Jahren ist durch die Entwicklung zahlreicher neuartiger Pharmaka mit speziell psychotropen Effekten und durch umfassende Erfahrungen der klinischen Medizin mit diesen Mitteln die Psychopharmakologie als besonderes Gebiet abgegrenzt worden.

Es ist interessant zu wissen, daß relativ geringfügige Änderungen am Molekül solcher Stoffe unter Umständen die entgegengesetzte Wirkung zu erzielen imstande sind.

Mit der wachsenden Zahl solcher Arzneimittel mußte man auch mehr und mehr die therapeutischen Grenzen kennenlernen. So vermögen z.B. die Neuroleptika bei Psychosen nur eine symptomatische, aber keine echte Heilwirkung zu entfalten, da sie nach Absetzen der Therapie wieder aufhört, oder zumindest abklingt. Auch an zahlreiche unvorhergesehene und unerwünschte Nebenwirkungen ist zu denken. Hat doch die Muttersubstanz der modernen Psychotherapie - das Phenothiazin selbst - in relativ kurzer Zeit eine vollkommene Umkehr seines klinischen Indikationsgebietes erfahren. Noch 1883 fanden Phenothiazin-Derivate in der Veterinärmedizin und auch in der Humanmedizin als Wurmmittel Verwendung, ohne daß man damals den neuroplegischen Effekt dieser Substanzen anders denn als störend empfunden hätte, bis man den therapeutischen Wert der wenig beachteten, lästigen Nebenwirkung zu erkennen begann und somit der Grundstein der modernen Psychopharmakologie gelegt wurde.

Ebenso werden wir - gerade bei psychisch wirksamen Mitteln - mit der Bedeutung der Wilderschen Ausgangswertregel konfrontiert. Danach ist die Art und Intensität der Wirkung psychotroper Substanzen nicht nur von deren chemischer Struktur und Dosierung abhängig, sondern wird auch weitgehend von den individuellen Eigentümlichkeiten der behandelten Persönlichkeit mitbestimmt (JANZ).

Jedoch nicht nur die Grenzen, sondern auch die Gefahren einer kritiklosen Anwendung psychotrop wirkender Pharmaka stellen sich bald in den Weg: Die unaufhaltsame Bevölkerungsvermehrung, die einem Höhepunkt zustrebende technische Perfektion auf allen Gebieten und nicht zuletzt die zahllosen modernen Unterhaltungsmöglichkeiten, die immer mehr einer individuellen Freizeitgestaltung entgegenwirken - all das sind Momente, die - jedes auf seine Art - einer freien Entfaltung der Persönlichkeit des Einzelnen entgegenwirken.

Was liegt nun näher als der Versuch, den durch solche Entwicklungen zwangsläufig heraufbeschworenen seelischen Unausgeglichenheiten und Konfliktsituationen durch Medikamente auszuweichen?

Solche Entwicklungstendenzen dürfen wohl als Ausgleich für die bei der Anpassung an den modernen Lebensstil abgeflachte Persönlichkeit gewertet werden. JANZ kommentiert dieses zeitgeschichtliche Phänomen treffend mit dem Satz: "Dem wachsenden Bedürfnis nach einer Psychotropie der Pharmaka liegt eine zunehmende Pharmakotropie der Psyche eines Menschen zugrunde, der unter bestimmten Bedingungen eines hochindustrialisierten Gesellschaftsgefüges lebt."

Aus dem geschilderten Verlangen nach psychotropen Substanzen kann - weniger bei den Phenothiazin-Derivaten und den Rauwolfia-Alkaloiden - als bei den Meprohamaten und stimulierenden Mitteln leicht eine Abhängigkeit oder Sucht entstehen.

Außerdem sollte beim Umgang mit psychotropen Substanzen bedacht werden, daß es sich zum großen Teil um Mittel handelt, deren Angriffspunkt und Wirkungsweise wir noch nicht kennen.

Die ungeheure Verbreitung solcher Stoffe hat es mit sich gebracht, daß die Behandlung mit psychotrop wirkenden Pharmaka sich schon lange nicht mehr auf das therapeutische Betätigungsfeld des Psychiaters und Neurologen beschränkt; vielmehr müssen sich heute Internisten, Chirurgen, Gynäkologen, Dermatologen und Praktiker verantwortlich mit der Wirkung, den Anwendungsmöglichkeiten, den Nebenerscheinungen und Grenzen einer solchen Therapie vertraut machen. Wieviele organische Krankheiten ließen sich z.B. nennen, bei denen allein mit der Beseitigung von Angst- und Spannungsgefühlen ein entscheidender Schritt zur Besserung getan werden kann. Ebenso sind Pharmaka, die zu einer Belebung aller psychischer Funktionen führen, ein wichtiger Bestandteil der modernen Pharmakotherapie sehr vieler medizinischer Teilgebiete.

K.HEINRICH ordnet die Fülle der psychisch wirksamen Substanzen - DELAY und THUILLIER folgend - in drei große Gruppen:

I. Psycholeptika

- | | | |
|--|--|--|
| a) Neuroleptika | b) Tranquilizer | c) Hypnotika |
| Phenothiazin-
derivate bzw.
chemisch ähn-
liche Verbin-
dungen | Meprobramat
Biszyklische
Verbindungen
Librium(R)
Calciumbromid
Hopfenextrakte | Barbitur-
säureab-
kömmlinge
Paraldehyd |
| Rauwolfia-Alka-
loide | | |

II. Psychoanaleptika

- | | | |
|---|--|---|
| a) Psychotonika | b) Thymoleptika | c) Euphorika |
| Weckamine
Ritalin(R)
Preludin(R)
Tradon(R)
Metrotonin(R)
Glutaminsäure
Coffein
Vitamine
Hormone | Monoaminox-
dasehemmer
Tofranil(R)
Triptyzol(R) | Alkohol
Opium
Morphin
Cocain
N ₂ O |

III. Psychodysleptika

- | | |
|------------------------------------|---|
| a) Halluzinogene Substanzen | b) Depersonalisantia |
| Meskalin
Haschisch
Dibenamin | Lysergsäurediäthyl-
amid (LSD)
Psilocybin |

Im Rahmen dieser Arbeit soll im folgenden auf die Psychoanaleptika, und unter ihnen besonders die Psychotonika näher eingegangen werden.

Unter Psychoanaleptika versteht man Analeptika, deren Wirkung vorwiegend oder ausschließlich die geistigen Funktionen betrifft. Meist sind sie imstande, das Gefühl von

Müdigkeit, Schläfrigkeit und Schläftheit zu beheben (MØLLER, Pharmakologie).

In die Gruppe der sogenannten Weckamine gehören Amphetamin (Benzedrin^(R)) und Methamphetamin (Pervitin^(R)) mit starken peripher sympathicomimetischen Wirkungen. Dagegen beschränkt sich die Wirkung von Methylphenidat (Ritalin^(R)) und Pipradrol (Meratran^(R)) mehr auf eine zentrale Stimulierung.

Amphetamin hat eine starke Kreislaufwirkung, die weitgehend der des Adrenalins gleicht. Es ist ein Racemat. Seine zentrale Wirkung äußert sich in einer angeregten, leicht euphorischen Stimmung mit vermehrter Arbeitslust und größerem Selbstvertrauen. Das rechtsdrehende Amphetamin, Dexamphetamin (Dexedrin^(R)) wirkt 3-4 mal stärker zentral erregend als die reine linksdrehende Substanz, wobei die peripheren sympathicomimetischen Wirkungen geringer sind.

Methamphetamin hat die gleichen Wirkungen wie Amphetamin. Gewöhnung und Sucht sind bei diesen beiden beobachtet worden (WILBUR, McLEAN, ALLEN, 1937).

Die folgenden Stoffe erinnern in mancher Beziehung an die Wirkung von Amphetamin. Sie bergen aber, da sie kaum oder nicht euphorisierend sind, viel weniger die Gefahr einer Euphomanie in sich als die oben genannten Pharmaka.

Pipradrol (Meratran^(R)) ist isomer mit Azacyclonol, das trotz nur geringer Unterschiede im Molekül in die Gruppe der Psychosedativa einzuordnen ist. Periphere sympathicomimetische Wirkungen können nicht nachgewiesen werden (BROWN und WERNER, 1954; BLOHM und Mitarb., 1954). Aus der zentralen Wirkung resultiert beim gesunden Menschen eine gesteigerte geistige Aktivität. Nur vereinzelt Versuchspersonen empfinden eine schwache Euphorie (GOTTSCHALK und Mitarb., 1956; BERG und REID, 1956).

Methylphenidat (Ritalin^(R)) ist chemisch sehr nahe mit Pipradrol verwandt. Seine Wirkung gleicht im Prinzip der des letztgenannten. Eine auffallende sympathicomimetische Wirkung besteht ebenfalls nicht. Die cerebralen Wirkungen lassen sich mit denen, die durch Amphetamin hervorgerufen werden können, auf eine Stufe stellen. Es kann ebenso wie dieses eine Euphoromanie auslösen.

Eventin^(R) und Preludin^(R) können ähnlich eingeordnet werden.

Abgesehen von der suchterzeugenden Wirkung solcher Medikamente besteht bei einigen - meistens sind es Stimulantien - außerdem die Gefahr einer durch Mißbrauch entstehenden akuten Halluzinose. Pervitin (K.HARTMANN) und Preludin (K.SIMMA) bilden signifikante Beispiele dafür. Solche Erscheinungen verschwinden allerdings nach Absetzen des Medikamentes wieder rasch und vollkommen.

Eine zentrale Anregung läßt sich auch nach Gaben von Coffein konstatieren. Sie tritt nach außen durch Beseitigung der Müdigkeitsgefühle und durch raschere und klarere Gedankenassoziationen in Erscheinung. Bei den übrigen Purin-Derivaten ist die Wirkung auf das Zentralnervensystem gegenüber der des Coffeins zu vernachlässigen.

Ebenso können Vitamine und Hormone zur Hebung der Stimmungslage verwandt werden (Glucocorticoide) (M.BLEULER). Auch die Glutaminsäure kann einen antriebssteigernden Effekt entfalten.

In jüngster Zeit ist die Gruppe der Psychotonika durch die Pyrrolidino-Pentane Katovit^(R) von der Firma Dr. Karl Thomae und 1-p-Tolyl-1-oxo-2-pyrrolidino-n-pentan-hydrochlorid von der Wander-AG, durch Tradon^(R), das der Oxazinreihe angehört, und das Camphan-Derivat Reaktivon^(R) von der Firma Merck noch erweitert worden. Auch Gevilon, Natrium- β,β -penta-methylen- γ -hydroxybutyrat (H.GOEDECKE), das zwar pharmakologisch zu einer anderen Gruppe gehört, soll seiner zentralerregenden Eigenschaften wegen an dieser Stelle genannt werden.

In Bezug auf ihre zentralstimulierende Wirkung zeigen die letztgenannten Medikamente wenig Unterschiede. So verursachen sie alle eine allgemeine Angeregtheit und wirken einer Antriebsarmut entgegen. Lediglich in der Kreislaufwirkung bestehen kleine Unterschiede: Während Reaktiv^(R) und Tradon^(R) in therapeutischen Dosen den Kreislauf nur unwesentlich beeinflussen, ist nach Katovit^(R) eine milde Anhebung des systolischen Blutdruckes mit Vergrößerung der Amplitude festzustellen.

Jeder Konsum von psychisch wirksamen Medikamenten, ob verordnet oder nicht, birgt die Gefahr einer Änderung der inneren Einstellung zur Umwelt in sich. Wo kann sich aber eine veränderte Umweltsbeziehung verhängnisvoller auswirken als in der Verkehrsmedizin? Kommt es doch gerade hier auf die individuelle Reaktion und Beherrschung sich plötzlich ergebender und nicht voraussehbarer Situationen an. Wie aber, wenn die Kritikfähigkeit in solchen Fällen durch Medikamente beeinträchtigt wird? Immer häufiger werden die Meldungen, in denen psychotropen Substanzen eine Beteiligung an Unfällen nachgesagt wird. In Anbetracht des steigenden Verbrauchs und der mehr oder weniger kritiklosen Anwendung psychotroper Pharmaka ist es gerade in der Verkehrsmedizin unumgänglich, sich stets vor Augen zu halten, daß die Richtung der medikamentösen Wirkung sehr weitgehend von der jeweiligen - von mannigfaltigen, individuell veränderlichen Faktoren abhängigen - Ausgangslage mitbestimmt wird.

In Bezug auf die Verkehrssicherheit darf ein Medikament "die persönliche Eigenart und Verfassung eines Menschen nicht in dem Ausmaß verändern, in welchem eine Gefährdung der Verkehrssicherheit eintritt" (B.KNICK). Selbstverständlich muß eine Herabsetzung der psychischen Leistungsfähigkeit vermieden werden. Welchen Platz nehmen nun die oben angeführten Medikamente, besonders die zuletzt genannten Psychotonika in der Verkehrsmedizin ein?

Bei dem deutlich zentralerregenden Effekt solcher Mittel liegt doch in einer Zeit des ständigen Ansteigens des Straßenverkehrs und bei den hohen Unfallziffern durch Übermüdung die Frage sehr nahe, ob sich solche Substanzen zur Verbesserung einer abgesunkenen Leistungsfähigkeit als brauchbar erweisen könnten.

Speziell für Reaktiv^(R) wurden diesbezügliche Untersuchungen von B.KNICK und H.J.WAGNER an der Universität Mainz angestellt, die jedoch nicht zu einem überzeugenden Ergebnis führten. Zusammenfassend stellten die Untersucher fest, daß, im Hinblick auf die nahezu unüberwindliche Schwierigkeit, einen vergleichbaren Ausgangspunkt der psychosomatischen Reaktionslage zu schaffen - da nach der Wilderschen Ausgangswertregel die psychische Wirkung eines jeden Medikamentes von der jeweiligen Ausgangslage des Probanden abhängt - "eine Aufstellung von Normen und Normreaktionen in dosisabhängiger Proportion nicht möglich erscheint" (KNICK). Die Möglichkeit einer Verwendung in der Verkehrsmedizin sollte daher bei dem jetzigen Stand unserer Kenntnis noch mit einiger Zurückhaltung diskutiert werden.

Wenn auch diese Analeptika noch nicht da eingesetzt werden können, wo sie auf Grund ihres stimulierenden Effektes anfänglich viel zu leisten versprochen, so haben sie doch in der modernen Arzneimitteltherapie einen festen Platz einnehmen können.

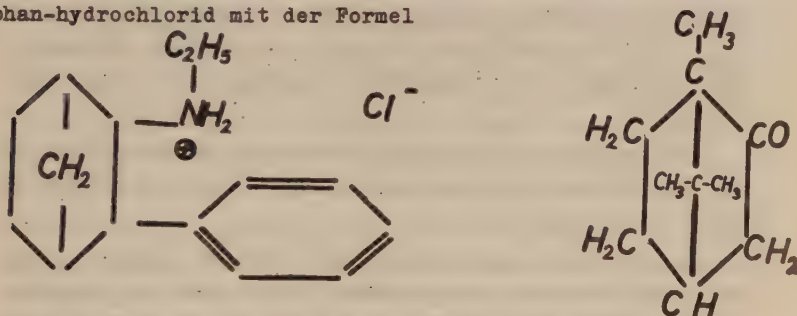
Bei intensiverer Beschäftigung mit den Wirkungen dieser Substanzen - also dem Gefühl, unter ihrer Einwirkung körperlich leistungsfähiger zu sein - stellt sich zwanglos die Frage, ob sich dementsprechend auch unter physischen Höchstleistungen eine zusätzliche Wirkung auf die Funktionen des cardiopulmonalen Systems herausstellen läßt.

Die vorliegende Arbeit sollte einen klinisch experimentellen Beitrag zu dieser Fragestellung in bezug auf das Camphan-Derivat Reaktiv^(R) erbringen.

B. Klinisch-experimentelle Untersuchungen

1. Pharmakologische Angaben über 2-Äthylamino-3-phenylnorcamphan-hydrochlorid

Die im Reaktivan^(R) enthaltene wirksame Substanz H 610 hat die chemische Bezeichnung 2-Äthylamino-3-phenylnorcamphan-hydrochlorid mit der Formel



Sie ist also eine dem Kampfer verwandte Verbindung, hat aber mit dessen unzuverlässiger analeptischer Wirkung sehr wenig gemein.

Bei tierexperimentellen Versuchen ließ sich besonders ein zentralerregender Effekt bei geringer Wirkung auf den Kreislauf herausstellen. Nach H 610-Gaben bei Katzen führte das Medikament trotz deutlicher zentraler Stimulierung zu keiner Steigerung der Aggressivität der Tiere; vielmehr blieb die Geselligkeit unverändert.

2. Klinische Daten

Vor jeder klinischen Begutachtung eines Medikamentes, speziell bei psychisch wirksamen Substanzen, sieht der Prüfer sich mit der Schwierigkeit der Methode und damit den Problemen der Placebo-Anwendung konfrontiert.

Das Placebo-Problem ist eines der ältesten in der Medizin überhaupt. Immer wieder war es Gegenstand lebhafter Diskussionen.

Viele Indikationsmöglichkeiten erheben heute Placebo-Medikamente zu einem wichtigen Faktor der klinischen Therapie.

So kann bei langwierigen schmerzhaften Erkrankungen durch Einschleichen von Placebo der Narkotikaverbrauch merklich eingeschränkt werden. Außerdem besteht die Möglichkeit, durch zwischengeschaltete Placebo-Gaben Abhängigkeitssymptome suchterzeugender Medikamente zu vermeiden (BEECHER).

Als Sonderform der Suggestivtherapie wirkt ein Placebo bei vielen funktionellen Symptomen sowohl psychischer als auch somatischer Herkunft.

Auch während langer Beobachtungszeiten vermag ein Placebo dem Patienten die Gewißheit zu verschaffen, daß etwas mit ihm und gegen seine Krankheit getan wird, ohne daß dabei die Untersuchungsergebnisse gestört werden.

Zweifelloos die wichtigste Indikation der Placebos ist jedoch die der klinischen Erprobung von Arzneimitteln.

In Bezug auf die klinische Wirkung war es zuerst LESLIE, der auf die Abhängigkeit der Placebo-Wirkung von der Applikationsart hingewiesen hat. Bei vielen Symptomen zeigten lebhaft gefärbte Gelatine-Kapseln einen stärker wahrnehmbaren Effekt als andere Darreichungsformen. Sogar die gleiche Applikationsart läßt Unterschiede feststellen. Z.B. sind ganz große und ganz kleine Tabletten für den Patienten "medizinischer" als solche mittlerer Größe.

Aber nicht nur subjektive, sondern auch objektive Wirkungen sind nach Placebos bekannt geworden. So konnte z.B. WOLF nach Placebo-Medikation objektive Arzneiwirkungen beobachten, die nicht mit der chemischen Struktur des zugeführten Stoffes zu vereinbaren waren.

Abgesehen von den beabsichtigten Placebo-Wirkungen treten auch nicht voraussehbare unangenehme Nebenwirkungen auf. U.a. werden über Kopfschmerzen, trockenen Mund, Schweregefühl, Konzentrationsschwäche und Ähnliches geklagt. Viele Nebenwirkungen treten auf, ganz gleichgültig, ob der Patient das Medikament oder das Placebo eingenommen hat. In neuerer Zeit machte LESLIE die Beobachtung, daß sogar nach Placebo-Medikation echte Entziehungserscheinungen auftraten.

Die Wirkungsweise der Placebo-Präparate setzt sich zusammen aus magischer Wirkung, die eine Arznei immer ausübt, und der suggestiven Beeinflussung zwischen Arzt und Patient, die mit jeder Therapie verbunden ist. Je nach psychischer Konstitution der behandelten Persönlichkeit überwiegt dann die eine oder andere Komponente.

Natürlich reagieren nicht alle Versuchspersonen gleich stark auf Placebo-Gaben. Die Stärke der Beeinflussung ist abhängig von der persönlichen Eigenart und der psychischen Veranlagung eines jeden Probanden. Hieraus läßt sich die Tatsache erklären, daß man in der Praxis der Placebo-Anwendung Menschen findet, die ausgezeichnet auf solche Methoden ansprechen. Diesen muß aber die andere große Gruppe der wenig oder nicht Beeinflußbaren gegenüber gestellt werden. In der amerikanischen Literatur werden erstere als sogenannte "Placebo-Reaktoren" geführt.

Um noch einmal auf die Hauptindikation der Placebos zurückzukommen, ist es notwendig, jede Eigenempfindung des Arztes möglichst auszuschalten, da sie in der Lage ist, durch Überlagerung des starken persönlichen Eindruckes das wissenschaftliche Ergebnis zu verfälschen.

MARTINI hat sich eingehend mit diesen Fragen beschäftigt. Zur Ausschaltung subjektiver Erwartungen des Patienten hat er den einfachen Blindversuch empfohlen. Damit kann zwar ein großer Teil störender Faktoren beseitigt werden; aber die unbewußte Beeinflussung des Patienten, die in seinem Verhältnis zum Arzt begründet liegt, kann durch

dessen "therapeutischen Enthusiasmus" (GRUBER, K., ILLIG, H., PFLANZ, M.) die Resultate immer noch wesentlich beeinflussen. Deshalb wurde, um alle subjektiven Fehlerquellen auszuschließen, von amerikanischen Autoren der doppelte Blindversuch gefordert. Einige Untersucher (LASAGNA, L., MOSTELLER, F., FELSINGER, J.M.v., BEECHER, H.K.) propagierten sogar eine Ausschaltung der sogenannten Placebo-Reaktoren vor jeder klinischen Prüfung, da sie selbst im doppelten Blindversuch die Ergebnisse verschleiern könnten. Nach PFLANZ ist aber die Methodik einer solchen Auslegung so schwierig, daß die auftretenden Schwierigkeiten die zu erwartenden Verbesserungen der Ergebnisse übertreffen würden. Jedoch hat sich der doppelte Blindversuch nicht als die ideale Methode der klinisch-therapeutischen Forschung erwiesen, die man zuerst in ihm zu sehen glaubte. Zweifellos bietet er Vorteile; aber MARTINI erachtet die beträchtlichen Erschwerungen, die der Methode des doppelten Blindversuches anhaften, als unnötig.

a) Wirkung auf das Zentralnervensystem

In seiner Wirkung auf das Zentralnervensystem bringt H 610 in Übereinstimmung sämtlicher Untersucher eine Stimulierung aller psychischer Funktionen. Die Wirkung kann ungefähr verglichen werden mit der eines schwachen Weckamins, läßt aber den rauschartigen Effekt von Pervitin und Benzadrin vermissen (Psychiatrisch-Neurologische Klinik, Wien).

I. Objektive Wirkung. So zeigt sich dem Beobachter eine allgemeine Steigerung des Antriebs. Die Assoziationsfähigkeit wird gefördert, die Leistungsbereitschaft und Entschlußfähigkeit nehmen zu. Außerdem ist eine bemerkenswerte Stärkung des Selbstvertrauens und des Selbstgefühls festzustellen. Erwartungsängste und oft damit verbundene Zurückhaltung können unter H 610 besser überwunden werden, woraus im allgemeinen eine verbesserte Kontaktbereitschaft resul-

tiert. Auch zeigen die Patienten eine größere Zuwendung zur Wirklichkeit (CERMAK, KOHLMANN, SCHINDLER).

Die Ergebnisse der testpsychologischen Vergleichsprüfung, die CERMAK, KOHLMANN und SCHINDLER angestellt haben, weisen darauf hin, daß H 610 primär eine Hebung der Stimmungslage bewirkt, bis zu leichter Euphorie und leichter Hypomanie, "sowie eine Steigerung der intellektuellen Aktivität. Es kommt auch zu leichter Enthemmung und erhöhter Projektion sonst verdeckter Inhalte des persönlichen und kollektiven Unbewußten."

In einem Test zur Feststellung der psychomotorischen Leistungsbereitschaft konnte gezeigt werden, daß H 610 den leistungsmindernden Effekt des Sedativums Monobromisovalerylcarbamid, das zu den Bromcarbamiden gehört, zu verringern und stark abzukürzen vermag (BRÜNER H., JOVY D., KLEIN, K.E.).

II. Subjektive Wirkung. Subjektiv bleibt die Wirkung von Reaktivin^(R) meist symptomlos, sie wird aber auch in vielen Fällen als leicht euphorisierend geschildert. Die Probanden geben an, daß sie sich "wohler" und "aufgekratzt" fühlen. Meist wird die subjektive Wirkung als angenehm empfunden, jedoch die ausgelöste Stimulierung in Einzelfällen auch als "lästige Unruhe" abgelehnt. Abruptes Absetzen nach längerer Medikationsdauer führte in einigen Fällen dazu, daß die Patienten spontan klagten, sich "matter" und "lustloser" zu fühlen (Beobachtung in der Psychiatrischen Klinik der Freien Universität Berlin).

Die Wirkung tritt bei oraler Gabe nach 10-20 Minuten ein und läßt sich meist 6 Stunden lang nachweisen. Sie erreicht ihren Höhepunkt nach ca. 1-1 1/2 Stunden. In Einzelfällen konnte auch 8 Stunden nach Einnahme noch eine Wirkung objektiviert werden.

Der Effekt verläuft nicht rauschartig, wie bei den Weckaminen Pervitin und Benzedrin. Im Hinblick auf die vegetativen Funktionen kann er als "leichte sympathico-

tone Anregung" bezeichnet werden (CERMAK, KOHLMANN, SCHINDLER). In der Mehrzahl der Fälle wird das Einsetzen der Wirkung nicht von unangenehmen Sensationen begleitet. Auch der Wirkungsausgang erfolgt sanft und ohne nachweisbare Gegenregulation. Bei sympathikotonen Individuen ist der Effekt von H 610 deutlich stärker nachweisbar als bei mehr vagoton eingestellten Personen.

b) Kreislaufwirkung

Viele antriebssteigernden Medikamente zeigen z.T. beträchtliche unangenehme Nebenwirkungen auf das Herz-Kreislauf-System. Auch im Hinblick auf solche Senationen wurde Reaktivon von verschiedenen Autoren genauer untersucht.

Nach Dosen, die bei oraler Applikation bereits ihre volle psychisch tonisierende und zentral analeptische Wirkung entfalteten (10 mg oral) konnten bei kreislaufanalytischen Untersuchungen keine objektiv feststellbaren Veränderungen im Herzkreislaufsystem herausgestellt werden. Erst nach intravenöser Applikation trat leichte und rasch vorübergehende Beeinflussung des Kreislaufes ein, im Sinne einer Steigerung der Leistungsfähigkeit des gesamten Systems.

Nach Gaben von 20, 50, 65, 75 mg i.v. stellte sich eine Zunahme des Schlagvolumens um 25 bis 100 % des Ausgangswertes ein. Auch eine flüchtige Erhöhung des systolischen Druckes (10-30 mm Hg) gehört mit zu den obligaten Veränderungen. Durch den gleichzeitigen, aber geringeren Anstieg des diastolischen Druckes kommt es zu leichter Vergrößerung der Blutdruckamplitude. Im Zeitpunkt der systolischen Drucksteigerung ist die Pulsfrequenz leicht erhöht, wodurch eine Zunahme des Herzminutenvolumens bedingt ist. Außerdem kann man noch eine verkürzte Austreibungszeit und eine verkürzte An-

spannungszeit beobachten. Der periphere Gesamtwiderstand ist herabgesetzt. Alle diese Veränderungen sind bereits zwei Minuten post injectionem nachweisbar, aber schon nach 30-40 Minuten wieder abgeklungen. Nach subcutaner Injektion von 15, 30 und 40 mg H 610 war bis 90 Minuten post injectionem in keinem Fall eine Veränderung der physikalischen Kreislaufgrößen sowie der die Herztätigkeit kennzeichnenden Faktoren aufgetreten. Orale Dosen von 20-60 mg blieben kreislaufmäßig unwirksam.

Es wird vermutet, daß eine orale Gabe von 10 mg eine indirekte Wirkung auf den Kreislauf hat, indem ein vagoton eingestellter Kreislauf in einen mehr sympathikoton regulierten Kreislauf übergeführt wird (SPITZBARTH, H.).

Außerdem hat der Autor 10 mg Reaktivin oral bei drei Patienten mit arterieller Hypertonie (essentielle Hypertonie, chronische Nephritis, Aortenisthmusstenose) verabreicht, und dabei keine Beeinflussung des Kreislaufes feststellen können; jedoch brachten 20 mg i.v. bei einer Patientin mit renaler Hypertonie eine geringe Erhöhung des systolischen Blutdruckes.

Wie am Kreislauf in Ruhe, so wurden auch unter körperlicher Belastung Kreislaufuntersuchungen angestellt (WEIDMANN, R., KLEPZIG, H.). Hier fand man, daß das Kreislaufverhalten auch während der Belastung keine regelmäßigen Änderungen gegenüber den Placebo-Versuchen zeigte. Auch die Erholungsphase ließ keine Besonderheiten im Rückgang der Puls- und Blutdruckwerte erkennen.

c) Anwendungsgebiete

Auf Grund der stimulierenden Wirkung von Reaktivin^(R) kann es vor allem bei Übermüdungs- und Erschöpfungszuständen zur Anwendung kommen. Allerdings ist seine Wirkung hier der der Weckamine unterlegen; genießt aber den Vorteil, daß sie - wie schon oben erwähnt - sanft und ohne

Gegenregulation ausklingt, so daß also die so unangenehme zweite Müdigkeit, wie sie bei den Weckaminen beobachtet wird, ausbleibt. Auch bei Fällen von Antriebschwäche und Arbeitsunlust wurde es mit Erfolg gegeben.

Klinische Indikationsgebiete sind u.a. auch Zustände mit verzögerter Rekonvaleszenz nach schweren Erkrankungen, Antriebsstörungen bei chronisch konsumptiven Leiden, sowie bei solchen auf dem Boden einer Adipositas. Ebenso erwies sich H 610 bei Delirium tremens, bei arteriosklerotischen Verwirrheitszuständen und bei vegetativen Beschwerden bei anomaler Persönlichkeit als wirksame Unterstützung der Therapie (KNICK).

Auch in der Psychiatrie fand das Präparat umfangreiche Anwendungsmöglichkeiten. So hat es sich bei allen antriebsverarmten, affektschwachen, subdepressiven und bezüglich ihrer Initiative gehemmten Zustandsbildern sehr nützlich gezeigt, sowohl im Rahmen der endogenen Psychosen, als auch der neurotischen Fehlhaltung. Vor allem wird es in der Geriatrie wirksam angewandt bei der Unterstützung der psychischen Rehabilitation nach überstandenen Krankheiten (CERMAK, KOHLMANN, SCHINDLER). Es hilft, das in solchen Fällen zum mindesten sehr erschütterte Selbstvertrauen wieder zu stärken und ermöglicht somit eher wieder einen Anschluß an die Gesellschaft, aus der ältere Menschen durch eine, wenn auch vollständig wieder ausgeheilte Krankheit, leicht durch mangelnde eigene Initiative verdrängt werden.

Kontraindiziert ist Reaktiv^(R) bei allen Erregungs-, Spannungs- und Angstzuständen. Auch sollte man bei akuten Prozeßverläufen, labilen Gleichgewichtszuständen und bei gespanntparanoiden Formen in der Psychiatrie seine Anwendung vermeiden (SCHINDLER). Wenig angebracht ist auch die Anwendung bei Kindern unter 14 Jahren. Sie neigen dann zum Vorlaut- und Frechwerden. Bei den relativ geringen Kreislaufsymptomen bestehen wohl von internistischer Seite in dieser Hinsicht keine direkten Kontraindikationen.

Nebenwirkungen

Bei längerer Medikation stellt sich oft eine Trockenheit des Mundes ein, die aber meist keine wesentliche Belästigung darstellt. Auch Schlafstörungen treten manchmal auf. Sehr unangenehm können Tachycardien, motorische Unruhe und Druckgefühl im Kopf hervortreten. Die psychische Angeregtheit wird manchmal über eine leichte Tendenz zur Gereiztheit und Aggression bis zur mangelnden Konzentrationsfähigkeit und Gedankenflucht gesteigert.

Auffällig ist aber, daß diese somatischen und psychischen Phänomene bei einer Kombination von H 610 mit Vitaminen (H 610 comp.) nicht mehr oder viel seltener auftreten

Nach längerer Gabe von H 610 fällt in den ersten acht Tagen zunächst eine Verminderung der Eßlust auf, die später durch eine Art Heißhunger verdrängt wird. In diesem Zusammenhang wird aus der medizinischen Klinik der Universität Erlangen (BRAUNHOFER) über einen Fall von cushingoider Fettsucht berichtet, der bei einer Medikation von 80 mg H 610 pro Tag in zehn Tagen 10 kg an Gewicht verloren haben soll.

Die Nebenwirkungen werden jedoch in den meisten Fällen als gering angegeben und treten nicht regelmäßig auf. Wenn sie sich jedoch einstellen, sind sie nur oder zumindest eher bei vegetativ labilen asthenischen und mehr sympathikotonen eingestellten Individuen festzustellen, die im allgemeinen auf Pharmaka besser ansprechen als vagoton regulierte Pykniker.

Auch bei Dauerverabreichung läßt das Präparat eine erhöhte Krampfbereitschaft nicht erkennen. Nebenwirkungen auf den Magen-Darmtrakt und die Diurese fehlen, und die Stoffwechsellage bei Altersdiabetes bleibt unbeeinflusst. Anhaltspunkte für Abhängigkeits- und Suchterscheinungen haben sich bisher noch nicht ergeben.

3. Eigene Untersuchungen

a) Methoden

Vorbemerkungen über die Funktionsanalyse von Herz und Kreislauf

Die heutige Klinik kennt eine große Zahl von Untersuchungsmethoden, die einen Einblick in die Funktion und den Zustand des Herz-Kreislauf-Systems ermöglichen. Es ist aber nicht verwunderlich, daß jede dieser Methoden in Anbetracht der komplexen Funktionsverhältnisse im Herz-Kreislauf-System nur einen bestimmten Sektor in diesem Geschehen beleuchten kann. Aus diesem Grund läßt sich einer jeden diagnostischen Frage eine bestimmte Kategorie von Untersuchungsmethoden zuordnen. So kann man z.B. mit Hilfe des EKG einen Herzinfarkt diagnostizieren, während in der präoperativen Lungen- und Herzchirurgie der Herzkatheterismus unerlässlich ist.

Was sollte nun mit der Spiroergometrie gemessen werden? Und welche Indikationen lassen auf sie zurückgreifen? In erster Linie gibt sie einen Einblick in die cardiopulmonale Funktion und Funktionsbreite als Ganzes unter den Bedingungen der natürlichen körperlichen Arbeit. Denn nur unter körperlicher Arbeit können wir die volle Entfaltung der Herzleistungsbreite beobachten und messen. Außerdem ermöglicht uns die Spiroergometrie eine Aussage über die Lungenfunktion. Daraus ergibt sich nun, daß die Spiroergometrie in einem gewissen Gegensatz zu anderen Untersuchungsmethoden steht, da sie uns einen Gesamtüberblick über die Leistungsbreite des Organismus vermittelt. Ihr Indikationsgebiet besteht hauptsächlich in der Erfassung der Arbeitsinsuffizienz, während die Ruheinsuffizienz anderen Methoden zugänglich ist.

Bei näherer Beschäftigung mit der Spiroergometrie stößt man auf den Begriff der 'Vita maxima', einen in den 20er

Jahren von KNIPPING und seiner Schule geprägten Ausdruck. Sie ist definiert als "der höchste Minutenwert des O_2 -Aufnahmevermögens bei von Minute zu Minute gesteigerter Arbeitsbelastung am Drehkurbelergometer" (VALENTIN).

Die Untersuchung zur Bestimmung der maximalen Sauerstoffaufnahme hat immer an einem mit Sauerstoff gefüllten Gerät zu erfolgen, um Einschränkungen seitens der Lunge nach Möglichkeit auszuschalten. Die beiden wichtigsten Größen für die Sauerstoffaufnahme stellen das Herzminutenvolumen und die arteriovenöse Sauerstoffdifferenz dar. Eine für die Vita maxima ausreichende Steigerung der beiden obengenannten Größen wird natürlich nur durch Muskelarbeit erreicht, bei der es durch erhöhten Energiebedarf zur Eröffnung neuer Kapillargebiete kommt. Die Arbeit läßt man am besten am Drehkurbelergometer ausführen, da dabei sichergestellt ist, daß der größte Teil der Rumpf- und Extremitätenmuskulatur eingesetzt wird. Bei gesunden Probanden steigt die Sauerstoffaufnahme linear mit dem Herzminutenvolumen an. Mit dem Erreichen einer bestimmten Belastungsstufe nimmt die Atmung weiter zu, ohne daß eine Steigerung der O_2 -Aufnahme erfolgt: Das maximale O_2 -Aufnahmevermögen ist erreicht. Man sieht daraus, daß die Vita maxima innerhalb des Bereiches der körperlichen Endbelastung liegen muß. Als objektives Maß für diese Auslastung hat man eine Pulsfrequenz von mindestens 150 Schlägen pro Minute - sofort nach der Arbeit gemessen - vereinbart. Durch eine große Zahl von Untersuchungen wurden für die verschiedenen Altersgruppen Normalwerte aufgestellt (siehe Abb.1).

Methodik der Ergospirometrie

Um zu einem ausreichenden Einblick in die cardiopulmonale Funktion zu gelangen, bietet sich - nach dem oben Gesagten - als Methode der Wahl die Spiroergometrie im Bereich der Vita maxima an:

Zu ihrer Messung diente ein Knipping-Apparat, Aufbau-
stufe D, von der Firma Dargatz in Hamburg. Die Spirome-
terglocke war gefüllt mit reinem Sauerstoff. Der Gas-
balancier, der Nachfüllgasometer und die Stabilisiergasom-
eterglocke waren vom System abgeschaltet. Der Proband at-
mete unter einer dicht abschließenden Gesichtsmaske Sauer-
stoff mit Unterstützung der Umwälzpumpe aus der Spirome-
terglocke. Die ausgeatmete Luft wurde direkt über einen
 CO_2 -Adsorber geführt, so daß das Gasvolumen in der Spiro-
meterglocke entsprechend dem Sauerstoffverbrauch abnahm
und die kymographisch aufgezeichnete Atmungskurve kontinu-
ierlich anstieg. Aus der Steigerung der Kurve war der
Sauerstoffverbrauch pro Minute abzulesen. Im einfachen
Blindversuch wurden zwei Messungen durchgeführt. Im er-
sten Versuch waren unter Sauerstoffatmung die Atemgrößen,
wie Atemminutenvolumen, Atemzeitquotient, Vitalkapazität,
Sekundenkapazität (TIEFFENAU) und Atemgrenzwert zu bestim-
men. Fortlaufend schloß sich der Belastungsversuch am
Drehkurbelergometer an. Der Proband hatte eine gleich-
bleibende Drehzahl von 40 Umdrehungen pro Minute aufrecht-
zuerhalten. Je nach Kräftezustand und Konstitution der Ver-
suchspersonen begann die Belastung mit 30 bzw. 60 Watt
und steigerte sich durch Abbremsung des Ergometers von
Minute zu Minute um 30 Watt bis zur Auslastung. Unmittel-
bar nach Versuchsende wurde die Pulsfrequenz ermittelt.
Unter gleichen Bedingungen schloß sich am nächsten Tag der
Belastungsversuch nach Medikation der Testsubstanz an.

Untersuchungsmethoden am Reaktionsgerät nach RIEFFERT

Leistungstests am Reaktionsgerät nach RIEFFERT, die
nur eine ergänzende Kontrolle der psychotropen Wirkung von
Reaktivan^(R) unter verkehrsmedizinischen Gesichtspunkten
sein sollten, bildeten den Abschluß der Versuchsreihen.

Bei solchen Untersuchungen ist es natürlich ungleich
schwieriger, auch nur annähernd gleiche Versuchsbedingun-
gen einzuhalten, da die gleiche psychische Verfassung des
einzelnen von Versuch zu Versuch kaum zu erhoffen ist, sie

aber gerade hier einen entscheidenden Einfluß auf die Ergebnisse haben kann.

Der Proband hatte akustische und optische Signale durch Betätigung zugeordneter Hebel und Pedale zu beantworten. Die Signale erfolgten in einer Frequenz von 28 in 45 Sekunden. Erfolgte die Antwort nicht innerhalb einer vorgeschriebenen Zeitspanne, oder wurde eine dem vorgegebenen Signal nicht entsprechende Reaktion ausgeführt, so wurde der Fehler von einem eingebauten Zählwerk registriert.

Um eine Beeinflussung der Ergebnisse durch Übung allein möglichst einzuschränken, lag zwischen den beiden erforderlichen Versuchen eine längere Zeitspanne. Die äußeren Bedingungen, wie sie durch Tageszeit, Schlaf und Nahrungsaufnahme gegeben sind, waren nach Möglichkeit zu reproduzieren.

Damit jeder Proband sich genügend mit dem Gerät vertraut machen konnte, wurden bei jedem Versuch nach einer bestimmten, vorgegebenen Einarbeitungszeit die letzten Durchgänge registriert, ohne den Probanden auf den Beginn der Registrierung aufmerksam zu machen. Es ist anzunehmen, daß durch diese Maßnahmen die Reaktionsnorm des Untersuchten erreicht war, so daß eine weitere Übung in dem z.Zt. laufenden Versuch ohne Einfluß auf die Ergebnisse blieb. Außerdem konnten bei der eben genannten Methode der Übergangslosen Registrierung Änderungen der Ergebnisse durch psychische Spannungen möglichst gering gehalten werden.

Klinische Prüfung und Selbstversuche

Im Zusammenhang mit allen Untersuchungen bot sich gleichzeitig die Möglichkeit, eine klinische Prüfung von Reaktiv^(R) in kleinstem Rahmen vorzunehmen. Es wurde auf die spontanen Äußerungen und die Verhaltensweise der Probanden geachtet und das persönliche Befinden durch Befragen registriert. Mehrere Selbstversuche vermittelten auch einen persönlichen Eindruck von den Wirkungen dieser Substanz. Außerdem wurden die klinischen Daten der Auswertung therapeuti-

scher Ergebnisse an 85 Patienten der medizinischen Universitätsklinik Mainz in die Betrachtung einbezogen (B.KNICK).

b) Versuchsgruppen

Für die ergospirometrischen Untersuchungen standen 42 kreislaufgesunde Probanden im Alter von 18-63 Jahren zur Verfügung.

Davon waren 19 Klinikpatienten, die zur Begutachtung oder wegen leichter Erkrankungen kurzfristig Klinikaufnahme gefunden hatten. Die restlichen 23 requirierten sich aus Studenten und Ärzten. Zur Kontrolle der Kreislauffunktion wurden die gefundenen Werte der Vita maxima mit den altersentsprechenden Soll-Werten in dem untenstehenden Schaubild verglichen (Abb.1).

Aus dem Diagramm ist zu ersehen, daß bei keinem der Probanden eine Kreislaufinsuffizienz vorliegt, die nach Angaben der Literatur bei einer Vita maxima von 1000-1500 ml O₂ liegt (ROSSIER, BÜHLMANN und WIESINGER).

Reaktivin^(R) stand in Dragées - 10 mg an wirksamer Substanz enthaltend - zur Verfügung. Außerdem wurden Ampullen zur intravenösen Injektion mit 10 mg Reaktivin^(R) pro ml verwandt. Die Dragées wurden 1 1/2-2 Stunden vor Versuchsbeginn verabreicht, während das injizierbare Präparat 10 Minuten vorher gespritzt wurde.

Entsprechend wurde mit den Placebo-Präparaten verfahren.

Nach den Dosierungen von 20 und 40 mg oral und 10 und 20 mg intravenös wurde die Einteilung der Versuchspersonen in vier Gruppen vorgenommen: 13 nahmen 20 mg oral; auf die Dosierung von 40 mg oral entfielen 10 Patienten; injiziert wurde die Testsubstanz ebenfalls bei 10 Personen in einer Dosis von 10 mg, während 9 eine Injektion von 20 mg erhielten.

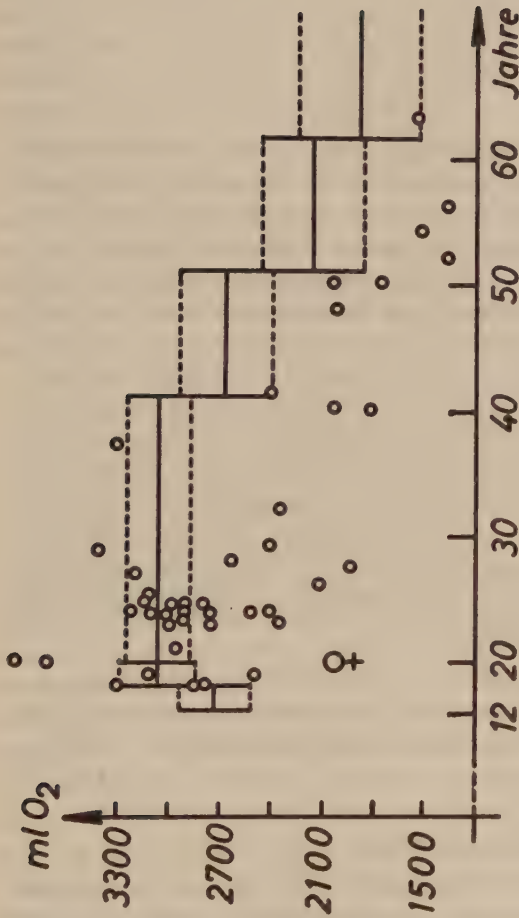


Abb. 1. Die Abszisse zeigt das Alter der Probanden in Jahren. Auf der Ordinate ist der O₂-Verbrauch in ml angegeben. Der gemessene O₂-Verbrauch unter den Bedingungen der Vita maxima ist durch "O" markiert. Nach den Angaben von ROSSLER, BÜHLMANN und WIESINGER ist der statistische Mittelwert der Vita maxima durch eine ausgezogene Linie, die Grenzen der Schwankungsbreite durch eine gestrichelte Linie gekennzeichnet.

Abgesehen von dem Wegfall der oralen Medikation von 20 mg waren die Dosen für die Versuchsreihen am Reaktionsgerät nach RIEFFERT die gleichen wie oben. Von zwei Gruppen zu je 3 Personen erhielt die erste 40 mg oral, während bei der zweiten 10 mg i.v. appliziert wurden. 5 Personen, die die dritte Gruppe bildeten, ließen sich 20 mg i.v. injizieren.

c) Ergebnisse

Zunächst sei einiges über die Fehlerbreite der Ergospirometrie vorangestellt. Die Ergebnisse können von zwei verschiedenen Seiten her im gewissen Umfange verfälscht werden: Einmal die Fehler, die in der Apparatur begründet sind, die zwar unvermeidbar, jedoch konstant und abwägbar sind. Sie werden mit etwa 10 % Schwankungsbreite der gemessenen Werte veranschlagt. Die andere Fehlerquelle hat ihre Ursache in der zeitlich determinierten körperlichen Verfassung des einzelnen Probanden. Man denke hier nur an den Trainingsverlust. So wird z.B. nach einer längeren Trainingsperiode eine Erhöhung der Vita maxima zu erwarten sein. Auch der Grad der jeweiligen körperlichen Ermüdung ist zu berücksichtigen. Diese Einflüsse auf die Ergebnisse wurden weitgehend ausgeschlossen, indem sich die Untersuchungen in möglichst kurzen Abständen und unter gleichbleibenden Bedingungen folgten.

Ein positives Ergebnis am Drehkurbelergometer ist daher nur zu erwarten, wenn die Werte nach Verabreichung der Medikamente um mindestens 10 % der Ausgangswerte differieren.

Ergebnisse der klinischen Prüfung

Die Verträglichkeit von Reaktivin^(R) war im allgemeinen gut. Nach Aussagen von 43 Probanden trat in einem Fall nach Verabreichung von 20 mg oral Übelkeit auf, während es

schien, daß zweimal eine gewisse Mißlaunigkeit nach oralen Gaben von 20 und 40 mg ebenfalls auf das Präparat zurückzuführen war.

Nach den im Abschnitt "Versuchsgruppen" genannten Dosen fühlten sich 21 Versuchspersonen körperlich und geistig leistungsfähiger und gaben eine gehobene Stimmungslage an. Bei 19 Probanden trat keine erkennbare Wirkung auf. Nur 3 reagierten - wie oben angegeben - mit Übelkeit und Mißlaunigkeit. Ein Unterschied der Wirkung nach den einzelnen Dosierungen war nicht eruierbar.

An der medizinischen Universitätsklinik Mainz konnte B.KNICK die Eigenschaften von H 610 an einem internistischen Krankengut von 49 Fällen, H 610 comp. (Dynabion) bei weiteren 36 Patienten ähnlicher Indikationen näher untersuchen. Außerdem wurden 21 Selbstversuche gesunder Probanden mit H 610 und nach einem längeren freien Intervall auch mit Dynabion durchgeführt.

Die klinische Indikationen erstreckten sich auf Erschöpfungs- und Übermüdzustände, Erschöpfungszustände in der Rekonvaleszenz nach akuten Infektionen, Antriebsstörungen bei chronisch-konsumierenden Erkrankungen, Störungen der Vitalsphäre, subdepressive Zustände mit vasovegetativen Sensationen nach Absetzen einer langfristigen Corticoidbehandlung, allgemeine Vitalitätsminderung bei älteren Kranken, hirnorganisch bedingte Bewußtseins-, Stimmungs- und Affektveränderungen sowie cerebrale Gefäßklerosen. Phlegmatisches Verhalten bei Adipösen, Delirium tremens (1 Fall), cerebralsklerotische Verwirrheitszustände (3 Fälle), vegetative Beschwerden bei abnormer Persönlichkeit (1 Fall), reaktive Depressionen (2 Fälle) und allgemeine Rehabilitation bei chronischen Krankheiten mit "Defektheilung".

Außer den für das Grundleiden erforderlichen Medikamenten wurden für die Dauer der Untersuchungen alle übrigen Präparate abgesetzt. Besonders wurden kreislaufwirksame und stimulierende Medikationen, wie z.B. periphere Kreislaufmittel und Corticoide, vermieden.

Bei der Dosierung von H 610 kamen Einzeldosen von 10 bis 40 mg zur Anwendung. Fraktioniert in zwei bis drei Gaben wurden in einigen Fällen bis zu 50 mg verabreicht. Hierbei erwies sich die Applikation zusammen mit oder nach der Nahrungsaufnahme insofern als günstig, als unerwünschte Nebenerscheinungen vermieden werden konnten.

H 610 comp. (Dynabion) wurde in Tagesdosen von 1 bis 4 Dragees gegeben. Als wirksame, nebenerscheinungsfreie Dosierung bewährte sich eine morgendliche Gabe von zwei Dragees. H 610 und Dynabion wurden über einen Zeitraum von 10 bis 28 Tagen gegeben, wobei die mittlere Behandlungsdauer 14 Tage betrug. Die Selbstversuche erstreckten sich jeweils auf 1 bis 3 Tage.

Bei der Auswertung der klinischen Untersuchungen fiel auf, daß die stimulative Wirkung des Präparates sowohl von der psychischen und physischen Ausgangslage, als auch von konstitutionellen Gegebenheiten abhängig war. So konnte z.B. im Rahmen von Selbstversuchen festgestellt werden, daß von ausgeruhten Pyknikern ziemlich konstant ein paradoxer Ermüdungseffekt nach H 610 in Dosen bis zu 20 mg angegeben wurde, der erst nach Dosiserhöhung durch eine Aktivierung, Steigerung der Assoziationsfähigkeit und Unternehmungslust verdrängt werden konnte. Jedoch sei dieser Effekt nicht immer zusammen mit euphorischer Grundstimmung aufgetreten. Oft habe sich - nach anfänglicher Antriebssteigerung- eine drei bis vier Stunden später einsetzende Überreiztheit, Mißstimmung und Konzentrationsunfähigkeit bemerkbar gemacht, die sich sogar bis zur Konfusion steigern konnte. Nach Ansicht der Untersucher kann eine solche phasische Reaktion vor allem bei vegetativ labilen Astenikern zustandekommen.

Von 21 Probanden, die Selbstversuche unternommen hatten, sei bei 16 eine konstant reproduzierbare Stimulation, ohne unerfreuliche Begleit- oder Nebenerscheinungen aufgetreten.

Wie aus den Untersuchungen hervorgeht, bleibt etwa mit der Medikation koordinierter Kaffee- oder Teegenuß wahr-

scheinlich ohne Einfluß auf den Wirkungsablauf. Klagen über unerwünschte Begleiterscheinungen, wie etwa Ideenflucht, Konzentrationsschwäche, Tachycardien und Unruhegefühl seien nur bei H 610 in Dosen über 20 mg laut geworden, nicht jedoch nach Dynabion.

Es seien sogar fraktionierte Dosen bis zu 30 mg, bei Pyknikern bis zu 40 mg /die ohne Beschwerden vertragen worden. Zur Klärung der Ursachen, die für die Verschiedenheit der Wirkungen beider Substanzen verantwortlich zu machen sind, sind nach Ansicht des Autors größere Vergleichsuntersuchungen erforderlich.

Unter den klinisch beobachteten Fällen habe man bevorzugt bei jüngeren, vegetativ labilen Asthnetikern mit hypotonen Regulationsstörungen und anderen vasovegetativen Dysregulationen eine sofortige klinisch faßbare Wirkung beobachten können, während bei einer größeren Anzahl älterer Patienten erst nach zwei bis drei Tagen ein objektivierbarer Effekt zu bestätigen war. Diese Beobachtung wird eher auf eine Empfindlichkeitssteigerung als auf eine Kumulationerscheinung zurückgeführt. Eine Beeinflussung depressiv gefärbter Störungen wird nach den bis jetzt vorliegenden Ergebnissen für nicht möglich gehalten.

Eine möglicherweise den Dauergebrauch des Präparates - besonders bei älteren Patienten geriatrischer Indikationen und Rekonvaleszenten - einschränkende Beobachtung war, daß sich in 27 Fällen nach H 610 Medikation und in 5 Fällen nach Dynabion eine Appetitsbeeinträchtigung einstellte, die unter der Medikation anhielt und in ihrer Konstanz auffiel. Sie sei bei einer Dosisgrenze von 15 bis 20 mg aufgetreten und auch bei Dosisreduktion nicht zu beheben gewesen. Drastische Gewichtsreduktionen seien jedoch ausgeblieben.

Den oben genannten klinischen Daten zufolge wurden die Indikationsgebiete von H 610 und Dynabion folgendermaßen umrissen:

Allgemeine Vitalitätsminderung, Antriebsstörungen, akute Erschöpfungs- und Übermüdgungszustände, sowie Hirnorganische Affekt- und Bewußtseinsveränderungen älterer Patienten mit Cerebralsklerose - wobei Dynabion infolge geringerer Nebensensationen ein Vorzug eingeräumt wurde. Eine Dauermedikation ist nach Ansicht des Untersuchers noch mit Reserviertheit zu beurteilen.

Als bemerkenswert werden nach akuter Medikation Erscheinungen geschildert, wie Wiederherstellung von Zuwendung, Antrieb, Lebhaftigkeit und Interessiertheit, Aufhellung von Verwirrtheit bei Cerebralsklerose und Alkoholdelir und vermehrte Agilität. Ebenso vermöge das Präparat - auch bei erheblichem hirnorganischen Persönlichkeitsabbau noch Funktionen aus der Latenz hervortreten zu lassen, die spontan nicht mehr zu erkennen waren.

Abhängigkeits- oder Suchterscheinungen sind bei den vorstehenden Untersuchungen nicht beobachtet worden.

Absolute Kontraindikationen seien nach den vorliegenden Ergebnissen nicht zu erwarten, zumal das cardiovasculäre System wenig beeinflußt, und die Stoffwechsellage bei Altersdiabetes nicht verschlechtert werde.

Selbstversuche mit 2-Äthylamino-3-phenylnorcamphan-hydrochlorid

An mir selbst habe ich das Mittel in einer Dosierung von 10, 20 und 40 mg oral und von 10 und 20 mg intravenös erprobt und in allen Fällen eine sehr gute Verträglichkeit feststellen können.

Die Dragees nahm ich auf leeren Magen. Nach 10 mg oral war nichts von einer Wirkung zu verspüren. Lediglich bei 20 und 40 mg glaubte ich, mich etwas frischer zu fühlen. Eine leichte Zunahme der Ruhe-Pulsfrequenz nach Einnahme von 40 mg bezog ich ebenfalls auf das Präparat. Ob die Verstärkung von vorher schon vorhandenen leichten Kopfschmerzen nach Einnahme von 40 mg auf Reaktiv^(R) zu beziehen ist, kann ich nicht mit Bestimmtheit angeben. Nach

den i.v.-Gaben verspürte ich beide Male ohne Unterschied ein ganz leichtes Gefühl der inneren Unruhe, das aber keinesfalls als unangenehm oder lästig bezeichnet werden konnte.

Ergebnisse der ergospirometrischen Untersuchungen

Alle Probanden waren bei den Untersuchungen am Ergometer körperlich voll ausgelastet - was sich bei Kontrolle der Pulsfrequenz bestätigte, die in allen Fällen mindestens 150 betrug.

Von 13 Versuchspersonen, denen Reaktiv^(R) in einer Dosierung von 20 mg per-oral gegeben wurde, lagen bei 7 die Mengen des verbrauchten Sauerstoffes während der Vita maxima höher als beim Versuch ohne Medikation. Die Abweichungen lagen zwischen 2 und 30 %. Eine Untersuchung fiel mit +61 % gänzlich aus der Reihe. Im weiteren Verlauf konnte auch ein solch hoher Wert nicht mehr gemessen werden. Eine negative Abweichung vom Leerwert war bei 3 Personen zu beobachten. Sie erreichte mit 3, 7 und 9 % nicht die Höhe der Veränderungen nach der positiven Seite. 3 Probanden behielten auch unter Reaktiv^(R) ihren Sauerstoffwert des Kontrollversuches bei.

10 Personen erhielten 40 mg Reaktiv^(R) oral. Dabei übertrafen 6 ihren Kontrollversuch um Werte zwischen 3 und 18 %, während 3 um 7, 9 und 16 % darunter blieben. Der Ausgangswert wurde einmal wieder erreicht.

Ebenfalls bei 10 Probanden wurden 10 mg Reaktiv^(R) intravenös appliziert; 5 davon verbrauchten zwischen 2 und 26 % Sauerstoff mehr als im zugehörigen Leerversuch. Bei 4 Testpersonen fehlten 3, 5 und zweimal 12 % am Ausgangswert. Einmal wurde er genau wieder erreicht.

Bei 9 Probanden, an denen eine intravenöse Behandlung mit 20 mg Reaktiv^(R) vorgenommen wurde, bewegten sich 3 mit 7 und zweimal 8 % über ihren Leerwert, während 3 andere mit zweimal 6 und 17 % darunter blieben und 3 ihn erreichten.

Die abschließenden Untersuchungen am Reaktionsgerät nach RIEFFERT stellen, wie schon erwähnt, lediglich eine Orientierung über den psychotropen Effekt von Reaktiv^(R) speziell unter verkehrsmedizinischer Sicht dar. Aus diesem Grunde unterblieb auch eine weitere Differenzierung der gefundenen Ergebnisse.

Bei 3 Personen, die 40 mg Reaktiv^(R) oral erhielten, lag die durchschnittliche Fehlerzahl in 2 Fällen um 4,1 und 4,3 Fehler unter der des Leerversuches. Einmal zeigte der Versuch mit Reaktiv^(R) ein um 5,3 besseres Ergebnis.

10 mg i.v. wurden ebenfalls bei 3 Probanden gegeben. Dabei zeigte sich, daß alle 3 um 0,6, 0,7 und 7,9 Fehler ihren Leerversuch unterboten.

Von 5 Personen, die sich 20 mg Reaktiv^(R) i.v. spritzen ließen, war ebenfalls überall eine Abnahme der Fehlerzahl zwischen 0,8 und 5,3 Fehlern gegenüber dem Leerversuch zu verzeichnen.

d) Diskussion der klinisch-experimentellen Ergebnisse

Die klinischen Prüfungen, soweit sie im Rahmen dieser Arbeit möglich waren, zeigten in ihren Resultaten im wesentlichen keine Abweichungen von den Befunden anderer Autoren.

Nachstehende graphische Darstellungen der am Drehkurbelergometer gewonnenen Ergebnisse lassen erkennen, daß die Mehrzahl der gemessenen Werte sich innerhalb der angegebenen Schwankungsbreite von 10 % bewegt. Für keine Dosierung läßt sich also eine gesetzmäßige Veränderung des Sauerstoffverbrauches gegenüber den Placebo-Versuchen objektivieren. Ebenso bleibt die Applikationsart ohne erkennbaren Einfluß.

Sämtliche Abweichungen von den Kontrollversuchen können, wie aus Abb.6 ersichtlich ist, nach den Gesetzen der Wahrscheinlichkeit eingeordnet werden (s.S.37).

Dagegen resultiert aus den Untersuchungen am Reaktions-
gerät nach RIEFFERT eine allgemeine Steigerung der Reak-
tionsfähigkeit nach Medikation gegenüber den Placebo-Ver-
suchen.

C. Zusammenfassung und Schlussfolgerung

2-Äthylamino-3-phenylnorcamphan-hydrochlorid (Reaktiv^(R)) ist, wie aus der Literatur ersichtlich, ein psychotropes Pharmakon mit anregendem Effekt auf alle psychischen Funktionen; orientierende Untersuchungen am Reaktionsgerät nach RIEFFERT konnten diese Eigenschaften bestätigen. Ergospirometrische Tests am Drehkurbelergometer zeigten jedoch keine Signifikanz bezüglich einer Beeinflussung der Leistungsbreite des cardiopulmonalen Systems. Über die Bewertung klinisch-therapeutischer Ergebnisse mit 2-Äthylamino-3-phenylnorcamphan-hydrochlorid (Reaktion^(R)) wurde eingehend berichtet.

D. Anhang: Tabellen und Schaubilder

Belastung mit 20 mg Reaktivan^(R) oral

Anzahl	Alter	Sollwerte	Istwert		Differenz	
			Leerwert	Belastung	Absolut	%
1.	56	2140	1300	2100	+800	+61
2.	54	2140	1500	1700	+200	+13
3.	40	3020	2000	2000	0	0
4.	63	1850	1500	1650	+150	+10
5.	52	2630	1400	1650	+250	+18
6.	48	2630	2000	2100	+100	+5
7.	29	3020	2400	2400	0	0
8.	24	3020	2400	2200	-200	-9
9.	24	3020	2900	2700	-200	-7
10.	20	2010	2000	1950	-50	-3
11.	23	3020	3000	3000	0	0
12.	23	3020	2300	3000	+700	+30
13.	23	3020	2800	2850	+50	+2

% DER ABWEICHUNG

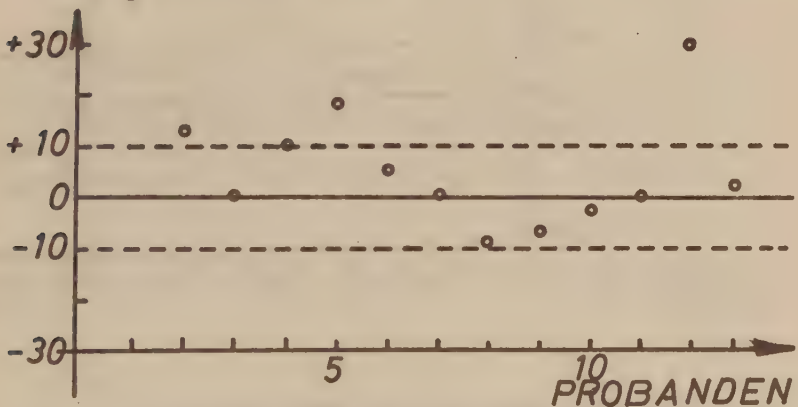


Abb. 2. Zusammenstellung der prozentualen Abweichungen bei Belastungen mit 20 mg Reaktivan(R) oral.
Erklärungen zu dem Schaubild siehe S.36.

Belastungen mit 40 mg Reaktivin^(R) oral

Anzahl	Alter	Sollwerte	Istwert		Differenz	
			Leerwert	Belastung	Absolut	%
1.	21	3020	2900	3050	+150	+ 5
2.	23	3020	3000	2800	-200	- 7
3.	24	3020	2900	3000	+100	+ 3
4.	23	3020	2800	3000	+200	+ 7
5.	50	2140	1700	1950	+250	+15
6.	19	3020	2500	3050	+550	+22
7.	37	3020	3300	3300	0	0
8.	24	3020	3200	2900	-300	- 9
9.	18	3020	2800	3300	+500	+18
10.	20	3020	4000	3300	-700	-17

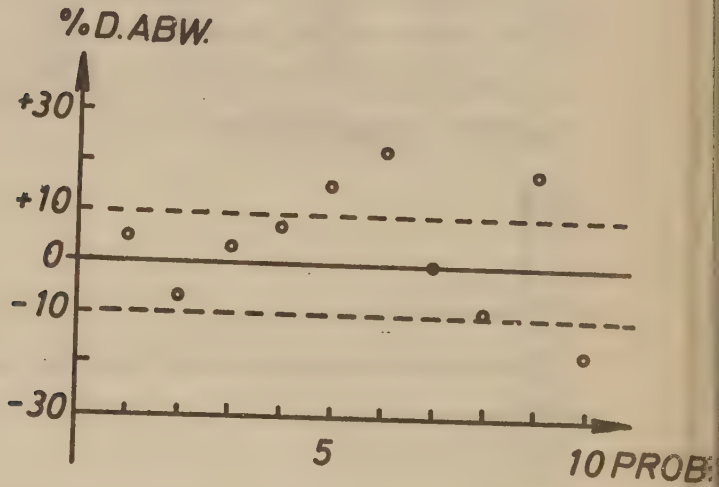


Abb.3. Zusammenstellung der prozentualen Abweichungen bei Belastungen mit 40 mg Reaktivin(R) oral.
Erklärungen zu dem Schaubild siehe S.36.

Belastungen mit 10 mg Reaktivan^(R) i.v.

Anzahl	Alter	Sollwerte	Istwert		Differenz	
			Leerwert	Belastung	Absolut	%
1.	26	3020	2150	1900	-250	-12
2.	28	3020	2650	2700	+ 50	+ 2
3.	50	2630	2000	2200	+200	+10
4.	27	3020	1900	2400	+500	+26
5.	32	3020	2300	2500	+200	+ 9
6.	24	3020	3200	3200	0	0
7.	24	3020	2950	2600	-350	-12
8.	24	3020	2500	2600	+100	+ 4
9.	20	3020	3700	3500	-200	- 5
10.	18	3020	3300	3200	-100	- 3

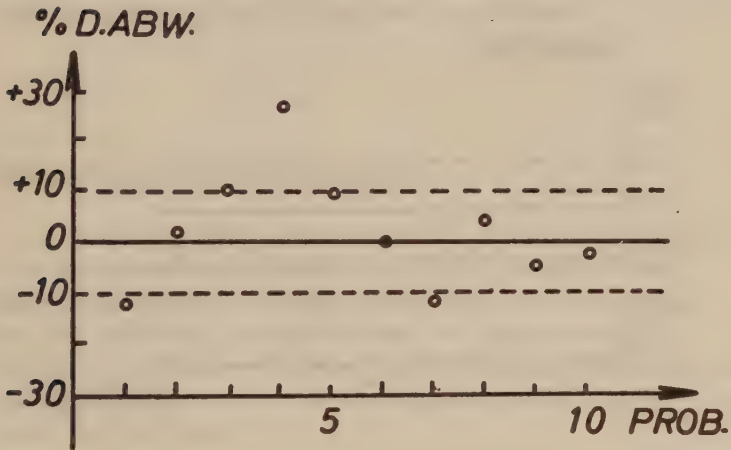


Abb. 4. Zusammenstellung der prozentualen Abweichungen bei Belastungen mit 10 mg Reaktivan^(R) i.v.
Erklärungen zu dem Schaubild s.S. 36.

Belastungen mit 20 mg Reaktivin^(R) i.v.

Anzahl	Alter	Sollwerte	Istwert		Differenz	
			Leerwert	Belastung	Absolut	%
1.	40	2630	1800	1950	+150	+ 8
2.	41	2630	2400	2600	+200	+ 8
3.	23	3020	2800	2800	0	0
4.	23	3020	3000	3200	+200	+ 7
5.	29	3020	3450	3250	-200	- 6
6.	27	3020	3200	2650	-550	-17
7.	23	3020	3300	3300	0	0
8.	24	3020	3200	3000	-200	- 6
9.	19	3020	3100	3100	0	0

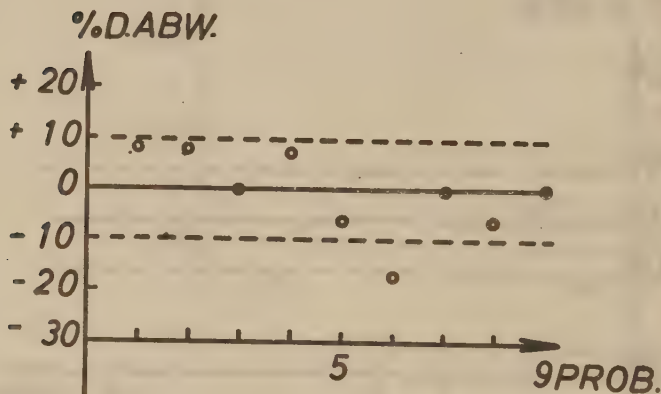


Abb.5. Zusammenstellung der prozentualen Abweichungen bei Belastungen mit 20 mg Reaktivin^(R) i.v.
Erklärungen zu dem Schaubild s.S. 36.

Durchschnittliche Fehlerzahl

	Anzahl	Leer- versuch	Belastungs- versuch
Reaktivan ^(R)	1	8,0	3,7
40 mg oral	2	14,0	9,9
	3	9,3	4,0
Reaktivan ^(R)	1	3,6	3,0
10 mg i.v.	2	4,3	3,6
	3	16,0	8,1
Reaktivan ^(R)	1	4,7	1,8
20 mg i.v.	2	6,6	1,3
	3	4,3	1,8
	4	4,3	3,0
	5	3,8	3,0

Die Unterschiede sind statistisch signifikant.

Erklärung zu den Abbildungen 2-5

Die Abszisse zeigt die Anzahl der Probanden, die Ordinate die prozentuale Abweichung vom O₂-Verbrauch des Kontrollversuches unter den Bedingungen der Vita maxima. Die gestrichelten Linien stellen die angegebene Fehlerbreite von 10 % dar. Die in jedem Belastungsversuch ermittelten Prozentwerte der Abweichung vom Kontrollversuch sind durch "o" markiert.

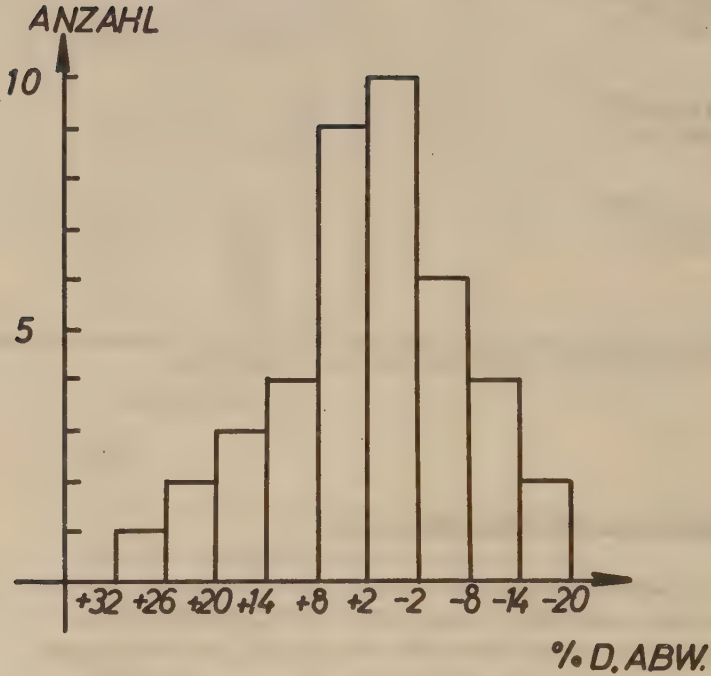


Abb.6. In der obenstehenden Abbildung sind die Werte der prozentualen Abweichung vom ergospirometrischen Leerwert, bezogen auf die Anzahl der Fälle, für alle einzelnen Dosierungen dargestellt. Auf der Abszisse ist die prozentuale Abweichung vom Kontrollwert und auf der Ordinate die Anzahl der Probanden aufgetragen. Die Höhe der Säulen zeigt die Anzahl der Probanden für einen bestimmten Abweichungsbereich, der durch die Breite der Säulen abgegrenzt wird.

L i t e r a t u r

- 1) Bartels, H., Hertz, C.W., Rodewald, G., Schwab, M.:
Lungenfunktionsprüfungen, Methoden und Beispiele
klinischer Anwendung.
Berlin, Göttingen, Heidelberg: Springer 1959.
- 2) Beecher, H.K.:
The powerful Placebo.
J.Amer.med.Ass. 159 (1955), 1602.
- 3) Beecher, H.K.:
Experimental pharmacology and masurement of the
subjective response.
Science 116 (1952), 157.
- 4) Begg, W.G., Reid, A.A.:
Pipradrol.
Brit.med.J. 1956/I 946.
- 5) Bleuler, M.:
Endokrinologische Psychiatrie.
Stuttgart: Georg Thieme 1954;
Blohm, T.R., Summer, L.L., Greensmith, R.C.:
Pipradrol.
Fed.Proc. 13 (1954), 337.
- 6) Brown, B.B., Werner, H.W.:
Pipradrol.
J.Pharmacol. 110 (1954), 180
- 8) Brüner, H., Jovy, D., Klein, K.E.:
Ein objektives Meßverfahren zur Feststellung der
psychomotorischen Leistungsbereitschaft.
Internationale Zeitschrift für angewandte Physiolo-
gie einschließlich Arbeitsphysiologie 18 (1960), 306.
- 9) Cermak, I., Kohlmann, Th., Schindler, R.:
Psychotone Eigenschaften des Reaktivan(R) und seine
Einsatzmöglichkeit in der Psychotherapie.
Münch.med.Wschr. 27 (1961), 1343.
- 10) Clauser, G.:
Magie der Arznei.
Therapiewoche 7 (1956/57), 72.
- 11) Clauser, G., Klein, H.:
Kritische Übersicht über das Placebo-Problem.
Münch.med.Wschr. 24 (1957), 896.
- 12) Gottschalk, L.A., Kapp, R.T., Ross, W.B., Kaplan, St.M.,
Silver, H., McLeod, J.A., Kahn, J.B., van Maanen, E.F.,
Acheson, G.H.
Pipradrol.
J.Amer.med.Ass. 161 (1956), 1054.

- 13) Hartmann, K.:
Pervitin-Halluzinose.
Mtschr.Neurol.Psychiatr. 106 (1942), 101.
- 14) Heinrich, K.:
Neue Behandlungsmöglichkeiten psychischer Störungen.
Die Umschau in Wissenschaft und Technik 4 (1962), 108.
- 15) Hotovy, R., Enenkel, H.J., Gillissen, J., Hoffmann, A.,
Jahn, U., Kraft, H.G., Müller-Calgan, H., Sommer, S.,
Struller, R.:
Pharmakologische Eigenschaften des 2-Äthylamino-3-
phenyl-norcamphan.
Arzneimittel-Forsch.Aulendorf 1 (1961), 20.
- 16) Jacobi, J., Ilker, H.G., Petruha, I.:
Wert und Gefahr moderner Medikamente mit zentr. Wir-
kung.
Münch.med.Wschr. 38 (1958), 1430.
- 17) Janz, H.W.:
Medikamentöse Beeinflussung der Psyche - Ein Problem
unsrer Zeit.
Sonderdruck aus 'Ärztliche Mitteilungen', Deutsches
Ärzteblatt 23 (1959), 6,6.
- 18) Klepzig, H.:
Die Funktionsdiagnostik des Herzens.
Fünftes Freiburger Symposium an der Med. Universitäts-
klinik vom 6. bis 8. Juni 1957. Berlin, Göttingen,
Heidelberg: Springer 1958.
- 19) Knick, B.:
Die verkehrsmedizinische Bedeutung psychotroper
Pharmaka.
Hefte Unfallhk. Berlin 71 (1962), 140.
- 20) Knick, B.:
Indikationen und Grenzen neuer Psychopharmaka in der
Inneren Medizin.
Hessisches Ärzteblatt, Sonderdruck aus Heft 3,
März 1962, 23. Jahrgang.
- 21) Knick, B.:
Beachtung verkehrsmedizinischer Gesichtspunkte bei
Verordnung von Psychopharmaka.
'Ärztliche Mitteilungen', Deutsches Ärzteblatt,
46.Jahrgang, 35, S.1952.
- 22) Kuschinsky, G.:
Über die Beurteilung der Wirkung neuer Arzneimittel.
Dtsch.med.Wschr. 80 (1955), 1287.
- 23) Kuschinsky, G.:
Taschenbuch der modernen Arzneibehandlung.
Stuttgart: Georg Thieme 1963.

- 24) Lasagna, L., Mosteller, F., Felsinger, J.M., Beecher, H.K.,
A Study of the Placebo Response.
Amer.J.med. 16 (1954), 770.
- 25) Leslie, A.:
Ethics and practice of placebo therapie.
J.Amer.med. 16 (1954), 854.
- 26) Lippert, H.:
Einführung in die Pharmakopsychologie.
Bern und Stuttgart 1959.
- 27) Loewenstein, O.:
Pervitin.
Samml.Vergiftungsf. 11 (1940), 155.
- 28) Martini, P.:
Methodenlehre therapeutisch-klinischer Forschung.
Heidelberg 1953.
- 29) Meng, H., Joel, Ch.A. u.a.:
Psyche und Hormon - Einführung in die endokrine
Psychosomatik, psychoanalytische Klinik und Lehre
vom Streß.
Bern 1960.
- 30) Möller, K.O.:
Pharmakologie.
Basel/Stuttgart 1961.
- 31) Nowakowski, H.:
Hormone und Psyche.
Fünftes Symposium der Deutschen Gesellschaft für
Endokrinologie, Freiburg (Breisgau), den 7. bis
9. März 1957, Berlin, Göttingen, Heidelberg:
Springer 1958.
- 32) Pflanz, M.:
Technik und Grenzen des doppelt blinden Versuches.
Medizinische (1956), 1235.
- 33) Pöldinger, W., Schmidlin, P.:
Index Psychopharmacorum.
Bern und Stuttgart.
- 34) Radmayer, E.:
Suchtgefährdung durch Preludin.
Wien.Klin.Wschr. 71 (1959), 374.
- 35) Rieffert, J.B.:
nach Simoneit, M.: Charakterologische Auswertung von
Reaktionsprüfungen.
Arch.ges.Psychol. 83 (1932), 357.
- 36) Rossier, P.H., Bühlmann, A., Wiesinger, K.:
Physiologie und Pathologie der Atmung.
Berlin, Göttingen, Heidelberg: Springer 1956.

- 37) Simma, K.:
Psychisch wirksame Medikamente in der Praxis.
Wien.Klin.Wschr. 24 (1960), 441.
- 38) Simoneit, M.:
Charakterologische Auswertung von Reaktionsprüfungen.
Arch.ges.Psychol. 83 (1932), 357.
- 39) Spitzbarth, H.:
Klinische Erfahrungen und kreislaufanalytische Untersuchungen mit 2-Äthylamino-3-phenyl-norcamphan (H 610).
Med.Klin. 53 (1960), 2379.
- 40) Weidmann, R., Klepzig, H.:
Veränderungen des Kreislaufs und der körperlichen Leistungsfähigkeit beim Menschen nach Gaben von Reaktivin(R).
Zschr.Kreisf.forsch. 49 (1960), 1103.
- 41) Wilbur, D.L., McLean, A.R., Allen, E.V.:
Amphetamin.
J.Amer.med.Ass. 109 (1937), 549.
- 42) Wolf, S.:
Effects of Suggestion and Conditioning on the action of chemical agents in human subjects.
J.Clin.Invest. 29 (1950), 100.

L e b e n s l a u f

Am 24. April 1938 wurde ich als Sohn des Rektors Georg Lutz und seiner Ehefrau Elisabeth, geb. Volz, in Mainz geboren.

Von 1944 bis 1949 besuchte ich die Grundschule in Ginsheim. Anschließend trat ich nach bestandener Aufnahmeprüfung in das Realgymnasium (jetzt "Immanuel Kant-Gymnasium) in Rüsselsheim ein. Nach neunjähriger Schulzeit bestand ich am 4. März 1958 die Reifeprüfung.

Vom 17. März 1958 an war ich an der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz als Student der Medizin immatrikuliert. Nach zweisemestrigem Studium legte ich am 21. April 1959 meine naturwissenschaftliche Vorprüfung ab, und nach weiteren drei Semestern bestand ich am 26. Oktober 1960 die ärztliche Vorprüfung. Daran schloß sich das klinische Studium von sechs Semestern an den Mainzer Universitätskliniken an, wo ich am 29. Januar 1964 das medizinische Staatsexamen abgelegt habe.

Vom 15. Februar bis 15. August 1964 war ich an der I. Medizinischen Klinik der Universität Mainz als Medizinalassistent tätig.

